UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946-1947 — N° 83

LA THÉRAPEUTIQUE MAGNÉSIÉE DANS L'ENCÉPHALITE TYPHOÏDIQUE

THÈSE DE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 25 Juillet 1947

— par —

René Paul Louis FAUCON
né à BOLLÈNE (Vaucluse) le 1er Décembre 1921

Examinateurs de Thèse

MM. **DAMADE**, professeur.... Président
DUPÉRIÉ, professeur. } Juges
PIÉCHAUD, professeur. } Juges
TRAISSAC, agrégé..... } Juges

IMPRIMERIE AYZAC
19, ROUTE DE LYON, 19
AVIGNON
1947

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946-1947 — N° 83

LA THÉRAPEUTIQUE MAGNÉSIÉE DANS L'ENCÉPHALITE TYPHOÏDIQUE

THÈSE DE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 25 Juillet 1947

— par —

René Paul Louis FAUCON
né à BOLLÈNE (Vaucluse) le 1er Décembre 1921

Examinateurs de Thèse

MM. DAMADE, professeur.... Président
DUPÉRIÉ, professeur...
PIÉCHAUD, professeur. } Juges
TRAISSAC, agrégé.....

IMPRIMERIE AYZAC
19, ROUTE DE LYON, 19
AVIGNON
1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen..... M. DUPERIE.
Assesseur..... M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, PERY, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGER, CARLES

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPERIE. CREYX.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	CHARRIER.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Phisique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Hygiène	PIECHAUD.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	N.	Hydrologie thérapeutique et climatologique	N.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Pharmacie	VITTE.		
Physiologie	FABRE.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGERE (Obstrétique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	N. MAHON.
Physiologie	N.	Ophtalmologie	BESSIERES.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Médecine générale	BROUSTET. SARIC. DUBARRY. TRAISSAC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
		Phisique médicale	REBOUL.
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Chirurgie générale	MASSE. MAGENDIE. POUYANNE. LAUMONIER.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
		Pharmacie	MESNARD.
		Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSE.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	EAUGERE.	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	PERY.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie	N.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie		Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législat. pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU.
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES GRANDS PARENTS.

A MON PÈRE, A MA MÈRE,

Puissse ma vie n'être pour eux, qui m'ont tant donné, qu'un long et profond remerciement.

A MA FEMME.
A MA FILLE.

Faible gage d'un profond amour.

A MON FRÈRE.

Mon premier ami.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS.

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MES CAMARADES DE LA RÉSISTANCE
(GROUPE D. I. 14)

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL
GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES,
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF
DE DEUXIÈME CLASSE BOURRET

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
RENÉ DAMADE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
MÉDECIN DES HOPITAUX
MÉDAILLE D'ARGENT DES ÉPIDÉMIES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

Humble témoignage d'un profond respect.

Nous tenons à exprimer ici toute notre reconnaissance au Docteur LAVIGNOLLE pour l'aide qu'il nous a apportée et le soutien moral qu'il nous a prodigué, au cours de l'élaboration de cette thèse.

Il fut pour nous à la fois un maître et un ami. Puisse-t-il trouver dans ce modeste ouvrage nos remerciements les plus sincères.

LA THÉRAPEUTIQUE MAGNÉSIÉE DANS L'ENCÉPHALITE TYPHOÏDIQUE

INTRODUCTION

L'encéphalite est considérée, à juste titre, comme l'une des manifestations les plus graves de la fièvre typhoïde. Jusqu'à présent, il n'y avait pas d'agent thérapeutique capable d'enrayer la marche de cette affection, et si, dans la bibliographie, l'on retrouve de très nombreux travaux sur la clinique, l'anatomopathologie, la pathogénie de l'encéphalite, on ne peut pas en dire autant sur le traitement ; et chaque auteur ayant obtenu un résultat satisfaisant se hâte de signaler la thérapeutique employée ; mais il est rare de voir un autre auteur en confirmer la valeur. En fait, le médecin praticien se trouvait pratiquement désarmé devant les manifestations encéphalitiques de la fièvre typhoïde.

Cependant, au cours de ces quatre dernières années, dans son service de clinique des maladies infectieuses, Monsieur le Professeur DAMADE a employé avec succès les injections intra-veineuses de la solution aqueuse à 15 % de sulfate de magnésie. Le premier résultat obtenu avait été déjà signalé dans la thèse de doctorat du docteur LAVIGNOLLE (Bordeaux, 1944). Depuis, cette thérapeutique a permis d'améliorer nettement le pronostic des encéphalites au cours de la dothiénenterie.

Nous nous proposons de montrer ici, comment, en

se basant d'une part sur les travaux de REILLY et de Guy TARDIEU concernant la pathogénie de la fièvre typhoïde, d'autre part sur ses travaux personnels concernant l'anatomopathologie des encéphalites typhoïdiques, Monsieur de Professeur DAMADE a été amené à essayer la thérapeutique magnésiée dans chaque manifestation encéphalitique dothiénentérique. Pour cela, nous avons, tout d'abord, essayé de situer l'encéphalite dans l'évolution pathogénique de la fièvre typhoïde, tout en amenant la notion essentielle d'œdème cérébral. Puis, après un rappel des diverses thérapeutiques employées dans l'encéphalite typhoïdique, nous avons étudié la thérapeutique magnésiée en indiquant les raisons de son utilisation dans le cas particulier. Nous avons terminé en citant quelques observations glanées dans le service Clinique des Maladies Infectieuses, et en indiquant la technique, l'emploi et les résultats de cette thérapeutique magnésiée.

CHAPITRE PREMIER

PLACE DE L'ENCÉPHALITE DANS L'ÉVOLUTION DE LA PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

L'évolution de la pathogénie de la fièvre typhoïde peut se diviser en trois périodes. Nous insisterons surtout sur la troisième période — période actuelle — dans laquelle l'encéphalite joue un grand rôle, et qui, amenant la notion d'œdème cérébral, a permis d'instaurer, dans une majeure partie, le traitement magnésié.

PREMIERE PERIODE. — Elle pourrait s'intituler : période d'essais pathogéniques. La fièvre typhoïde vient d'être individualisée. Huxham (1739), Petit et Serres, Bretonneau (1826), Louis (1829), surtout, contribuèrent à son étude. Les premiers travaux anatomocliniques attirèrent l'attention sur « la localisation élective du processus morbide sur le système lymphatique du tractus digestif » (Reilly). Virchow rapprocha des lésions trouvées sur les plaques de Peyer, la splénomégalie que l'on observe chez les typhiques et affirma ainsi cette affinité. Lorsque Eberth découvrit le germe spécifique de la maladie, un premier essai pathogénique prit naissance aussitôt.

1° *Notion de septicémie.* — Les bacilles, avec le bol alimentaire, arrivent jusqu'à l'intestin. Ils pullulent au niveau des plaques de Peyer, attaquent la muqueuse, la traversent en la lésant, et arrivent ainsi dans le sang. La septicémie se produit. La découverte de l'hémoculture en apporta vite une preuve et la typhoïde, maladie

générale, fut considérée comme une septicémie à localisation intestinale. L'atteinte des différents viscères par les bacilles se comprenait ainsi facilement, et leur élimination par les voies hépatobiliaires et intestinales expliquait la fréquence des atteintes hépato-cholécystiques ainsi que la persistance du bacille dans le milieu intestinal. L'école allemande admit même que les lésions entéritiques n'étaient pas primitives mais secondaires. Et. bien qu'il y eut quelques restrictions — le sang n'est pas un milieu favorable à la reproduction microbienne ; la quantité de microbes est toujours minime, même dans les formes graves (LEMIERRE) ; la période d'incubation n'est pas élucidée — la notion de septicémie domina longtemps, sans bénéficier cependant de contrôle expérimental.

2° *Théorie de Sanarelli.* — Toutefois, en 1892, un auteur italien, SANARELLI, se fit l'apôtre d'une autre théorie pathogénique « singulièrement clairvoyante pour l'époque » : les germes dès leur introduction dans l'organisme, se localisent immédiatement sur le système lymphoïde où ils se multiplient et *secrètent un poison qui agit à distance sur le système nerveux et surtout sur la muqueuse intestinale et ses formations lymphoïdes.* Cette théorie établie à la suite d'une expérience sur l'animal (l'inoculation après filtration d'une culture microbienne ayant longtemps séjourné à l'étuve, avait amené l'apparition de troubles nerveux et de lésions intestinales) ne fut pas adoptée, car SANARELLI faisait jouer au colibacille un rôle dans les autres manifestations viscérales de la fièvre typhoïde. Mais il nous fallait signaler cette première ébauche de la théorie toxi-infectieuse, que REILLY sut prouver magistralement plus tard.

DEUXIEME PERIODE. — Mais avant que la théorie toxi-infectieuse soit mise au point par REILLY, la théorie infectieuse allait trouver un grand défenseur en la personne de DE LAVERGNE. Nous avons vu que la période d'incubation n'était pas élucidée. DE LAVERGNE entreprit des recherches sur cette période d'incubation et, par la méthode anatomoclinique, la méthode expérimentale (inoculation de germes à l'animal) n'ayant donné aucun résultat, aboutit à ces conclusions : les bacilles ingérés pénètrent immédiatement dans les canaux lymphatiques

et aboutissent aux ganglions mésentériques ; là, ils se développent, puis envahissent progressivement toutes les formations lymphoïdes mésentériques. « Ce stade d'adénolymphite correspond à la période d'incubation ». Ceci s'accorde avec l'opinion de SANARELLI. Mais DE LAVERGNE ne pense pas que la toxine émise par le bacille puisse jouer un rôle, son activité étant très faible, et le bacille d'EBERTH très peu toxique, semble-t-il. Cet auteur admet donc « que, dans la fièvre typhoïde, il s'agira, non d'une toxi-infection, mais d'une infection vraie ».

DE LAVERGNE étayait sa théorie sur des constatations anatomiques les plus autorisées (LOUIS, SIREDEY, GRIESENGER). Il prouva lui-même expérimentalement que l'atteinte lymphatique était primitive à toute autre. Mais il ne put pas reproduire les lésions des plaques de PEYER au moyen d'injection de poison typhique et constata que les germes eux-mêmes ne pouvaient les engendrer. Il donna alors au bacille typhique le pouvoir de faire naître l'allergie et expliqua les ulcérations des plaques de PEYER par une réaction nouvelle du tissu lymphoïde intestinal à une nouvelle attaque du bacille déversé par la bile.

TROISIEME PERIODE. — 1° *Théorie de Reilly.* — « Si ingénieuse soit-elle », écrit REILLY en 1935 dans son mémoire *Sur la pathogénie de la dothiénentérie*, la thèse de DE LAVERGNE « se heurte à des critiques... dont nous rappellerons les deux principales : *Possibilité de reproduire expérimentalement les lésions intestinales par injection du poison typhique ; Absence de réactions allergiques chez les sujets atteints de dothiénentérie grave* ».

REILLY démontra ce dernier fait à l'aide de l'intradermoréaction et put certifier que le degré des ulcérations des plaques de PEYER était inversement proportionnel à l'intensité de l'allergie, décelée par cette intradermo-réaction. Quant au bien-fondé de la première critique faite par REILLY à la thèse de DE LAVERGNE, REILLY (1935) et plus tard TARDIEU (1942), l'établirent de façon indiscutable.

REILLY avait été frappé par le fait que l'ataxoadynamie au cours de la fièvre typhoïde montrait une véritable séméiologie d'empoisonnement de l'organisme. D'autre part, il arriva à transmettre la dothiénentérie à des animaux de laboratoire, d'ordinaire réfractaires, à

condition d'inoculer directement dans le ganglion mésentérique, soit des bacilles typhiques, soit leur toxine à doses très faibles. De plus, Reilly provoqua des lésions typiques des plaques de Peyer en injectant *l'endotoxine typhique au niveau des splanchniques*. La théorie toxi-infectieuse, que Sanarelli avait entrevue, était définitivement établie : les bacilles d'Eberth arrivent, après avoir franchi la muqueuse intestinale, dans les ganglions mésentériques, libèrent, à la suite de leur désagrégation dans ces ganglions, leur toxine qui imprègne les terminaisons nerveuses du système neurovégétatif, et qui, du fait de cette imprégnation, détermine les lésions intestinales. Et Reilly conclut ainsi : « Une double électivité : *électivité des germes typhoparatyphiques pour les formations lymphoïdes du mésentère, électivité de leurs poisons pour le système végétatif abdominal*, aboutit à créer ce tableau anatomique si particulier de la dothiénentérie ».

Et, aussitôt, les auteurs se posent cette question : les troubles nerveux constatés au cours de la fièvre typhoïde, ne relèveraient-ils pas d'une atteinte, par la toxine, des relais supérieurs neurovégétatifs ? En 1942, Vincent démontre l'existence d'une entérotoxine — à affinité intestinale — et d'une neurotoxine — à affinité nerveuse. La même année, Guy Tardieu apporta la preuve expérimentale de cette atteinte. Mais avant d'étudier les travaux de Tardieu il serait bon de rappeler l'histoire de l'encéphalite typhoïdique.

2° *L'encéphalite*. — Depuis son individualisation, les auteurs furent toujours frappés par les manifestations nerveuses de la fièvre typhoïde. Le premier nom donné au syndrome typhoïdique fut celui de fièvre lente nerveuse (Huxham, 1739). Ce n'est que près d'un siècle plus tard que Louis (1829), baptise le tiphos, étudié avant lui par Bretonneau (1826). Pendant tout le XIX^e^ siècle on va étudier les manifestations nerveuses de la fièvre typhoïde : Rostan (1831), Murchison (1858), Chédevergne (1864), Fernet et Letulle (1872), Cérouville (1875), Ribérolles (1884), sont parmi ceux qui apportèrent une contribution efficace à leur étude. De nombreuses publications paraissent sur les formes nerveuses localisées, tant en France (Paulin, 1879 ; Landouzy, 1880; Sorel, 1882), qu'à l'étranger (Osler; Donkin, 1892;

Newbolt, 1892). Il faut surtout insister sur la thèse d'Audemard (1898), intitulée : *du Cérébrotyphus sans dothiénentérie ;* dans ces cérébrotyphus, la symptomatologie nerveuse résume à elle seule la maladie. Mais, de tous ces ouvrages, la notion d'encéphalite s'individualise mal. Il faut attendre Chartier, en 1906, pour que l'encéphalite soit séparée des autres affections cérébrales telles que ramollissement, hémorragie, abcès.

L'encéphalite était à peine individualisée que, déjà, certains symptômes nerveux attiraient plus particulièrement l'attention des auteurs : la catatonie que Kahlbaun avait décrite en 1874. est étudiée, au cours de la fièvre typhoïde par Bernheim (1896), Dufour (1900), Latron (1901) ; l'atteinte des voies extra-pyramidales est signalée par Pernier (1904) ; les troubles cérébelleux inspirent les travaux d'Achard et Demanche (1906), Claude et Schœffer (1911), Barrié et Colombes (1913), Pierre Marie et Foix (1914), Decourt (1927). Enfin, les troubles oculaires, laryngés, corticaux, retiennent l'attention de nombreux auteurs (Roger, Verger, Petges, etc...).

C'est alors qu'en 1918, Cruchet et von Economo décrivent leur maladie. Les auteurs sont frappés par la similitude qu'il existe entre encéphalite épidémique et encéphalite typhoïdique — et cette similitude sera aussi une des bases des travaux de Tardieu. L'encéphalite typhoïdique prend alors une conception nouvelle, mais, malgré les travaux de Delahet et Mercandier (1920), Langeron et Chapuis (1924), Toulouze, Marchand et Schiff (1925), il faut attendre le mémoire de May et Kaplan (1929), pour la trouver nettement précisée. Les phénomènes hypertoniques, surtout nets aux membres supérieurs (signe de la roue dentée), prennent alors une première place dans la symptomatologie de l'encéphalite typhoïdique, et même dans son pronostic : le pronostic serait presque à coup sûr fatal, dès l'apparition de ces troubles du tonus musculaire (May et Kaplan).

Depuis May et Kaplan jusqu'à nos jours, les travaux sur la forme hypertonique de l'encéphalite typhoïdique abondent ; citons, parmi les plus marquants, ceux de Schiff et Courtois (1930), Chalier et Froment (1930) qui qualifient le *tuphos d'encéphalite à minima*, Langeron (1930), Gueguen (1930), Toulouze, Marchand, Courtois et Roubenovitch (1930), Stehelin (1931), Bouchut,

Froment et Guichard (1933), Chalier et Martin (1934), de Gennes, Hanaut et de Véricourt (1936), Roger (1936), Deltour (1939), Lorondo et Catacouzinos (1939), Chavany, Bordet et Raimbault (1943), Janbon et ses collaborateurs de l'école montpelliéraine, enfin (1943), qui insistèrent toujours sur la forme extrapyramidale. Pendant que se faisaient ces travaux d'étude clinique, le mécanisme pathogénique de l'encéphalite typhoïdique s'élaborait peu à peu. C'est tout d'abord par l'encéphalite, retrouvée dans les maladies infectieuses, que la pathogénie du syndrome malin de ces maladies trouvait, selon Comby, une explication. Giraud et Poinsot (1933), Rions (1933) et surtout Marie Comby (1933) étudient la relation entre l'encéphalite et le syndrome malin. Mais ce n'est qu'avec les travaux de Reilly (1935) et de ses collaborateurs que l'atteinte du système neurovégétatif par les toxines va passer à la première place de la pathogénie du syndrome malin et de l'encéphalite. Mlle Ladet (1937) devait en reprendre les conclusions et montrait l'évidence de l'atteinte du système neurovégétatif. Enfin Tardieu fournissait, en 1942, la preuve expérimentale de cette atteinte.

3° *Les expériences de Guy Tardieu.* — Comme nous l'avons déjà signalé, Tardieu avait été frappé de la similitude qui existait entre la maladie de Cruchet-von Economo, et l'encéphalite typhoïdique. Il pensa donc que les signes nerveux de la dothiénentérie relevaient d'une atteinte des formations grises centrales.

Une autre constatation, neurochirurgicale cette fois, et due à Clovis Vincent, avait également attiré son attention. Cet auteur mettait en évidence les relations qui existaient entre certains symptômes de la fièvre typhoïde, et les troubles observés au cours de l'évolution spontanée ou post-opératoire de tumeurs situées au voisinage du III[e] ventricule... « La somnolence, l'hyperthermie, les épistaxis, les hémorragies intestinales, les brusques chûtes tensionnelles, les troubles trophiques, l'apparition rapidement progressive de vastes escharres et de l'amaigrissement, tout accuse la ressemblance clinique des deux affections ».

Tardieu opéra chez le chien ; il porta au contact du III[e] ventricule l'antigène glucidolipidique de Boivin, qui donne les mêmes résultats que l'endotoxine brute.

L'animal ainsi traité, suivant la quantité de toxine

inoculée, passe par tous les stades rencontrés dans les manifestations nerveuses de la fièvre typhoïde, du tuphos simple à la catatonie et à l'hypertonie la plus totale ; mais il faut noter aussi que chaque animal a un caractère réactogène variable et que la même quantité de toxine inoculée ne donne pas les mêmes signes sur des animaux différents ; un tel caractère doit aussi appartenir à l'homme. Outre les phénomènes nerveux, l'animal inoculé présente de l'hyperthermie, de l'amaigrissement et parfois même de la diarrhée et des lésions des plaques de PEYER.

Actuellement donc, la pathogénie de la fièvre typhoïde est ainsi établie : *La fièvre typhoïde est une toxi-infection ; les toxines éberthiennes ont une double affinité, intestinale et nerveuse ; la toxine neurotrope touche le système neurovégétatif dont l'atteinte des relais supérieurs diencéphaliques provoque les signes nerveux de la maladie, du tuphos (encéphalite à minima) à l'encéphalite grave, suivant l'importance de l'intoxication.* Soulignons, par suite, que l'encéphalite n'est pas une complication, mais fait partie intégrante du syndrome typhoïdique, au même titre que le tuphos, à des degrés de gravité différents bien entendu.

4° *L'œdème cérébral.* — Enfin, et ce sera notre conclusion, nous noterons que TARDIEU, à l'autopsie des chiens qu'il avait traités par la toxine typhoïdique, discutait et admettait la possibilité d'œdème cérébral. Sous la direction de Monsieur le professeur DAMADE, le docteur LAVIGNOLLE démontra l'existence d'œdème cérébral, surtout marqué au niveau du diencéphale, chez des sujets morts d'encéphalite typhoïdique.

C'est cette constatation, d'importance primordiale et sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs, qui amena la naissance de la thérapeutique magnésiée.

CHAPITRE II

RAPPEL
DES THÉRAPEUTIQUES ANTÉRIEURES

Avant d'en arriver à la thérapeutique magnésiée, de nombreux médicaments d'action fort diverse ont été essayés dans le traitement de l'encéphalite typhoïdique. On a longtemps essayé la thérapeutique anti-infectieuse; nous ne pensons pas qu'elle puisse être retenue comme une thérapeutique très active ; les médicaments de choc, les sédatifs ne peuvent être considérés que comme traitements de base. Le médecin se trouvait en fait totalement dépourvu face à l'encéphalite typhoïdique. Aussi la thérapeutique magnésiée paraît-elle être aujourd'hui un appoint vraiment sensible à l'arsenal thérapeutique du médecin praticien.

THERAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES

Therapeutiques anti-infectieuses generales. — En 1934, Lhermitte écrivait, au sujet des encéphalites post-infectieuses en général : « le meilleur traitement consiste à utiliser sans tarder — c'est-à-dire dès que le diognistic est assuré — les méthodes en usage contre les infections générales ». Mais cet auteur avouait cependant n'être absolument pas satisfait de la trypaflavine, la gonacrine, l'uroformine, le salicylate de soude qui étaient pourtant les médicaments anti-infectieux les plus puissants employés jusqu'alors. Signalons toutefois que Peltzer et Stern ont eu quelques succès avec la trypaflavine.

Quant à l'abcès de fixation, il a trouvé beaucoup de détracteurs, entre autres VERGER, qui en trouve les résultats bien incertains (1926) et surtout COMBY, qui le juge absolument inefficace, dangereux même, au point de le traiter de « pratique barbare » ; l'abcès de fixation, ajoute-t-il, « est un mal ajouté à un autre ».

Les sulfamides. — Il y a cependant une thérapeutique anti-infectieuse qui a quelques succès à son actif : c'est la thérapeutique sulfamidée. Les Anglo-Saxons signalèrent les premiers son action dans les affections parenchymateuses du système nerveux. Les auteurs étudièrent cette action d'abord sur le plan expérimental (KELSON, 1937 ; TOONEY et TAKES, 1938, FLEXNER, 1940). Puis l'on signala des cas de guérison dans la pathologie humaine : en 1939, VINER l'employa avec succès dans une encéphalite léthargique ; ARNAUD, la même année, l'utilisa dans un cas d'encéphalite chez l'enfant ; en 1940, SCHJOTCH-IVERSEN, et en 1942, DE GRAILLY guérirent par la sulfapyridine deux cas d'encéphalite vaccinale. En 1941, GUILLAIN et TIFFENEAU relatent la guérison rapide d'une encéphalite choréique grave par le 1162F. En 1942, DEBEUX, à l'occasion d'une guérison d'encéphalite zonateuse par les sulfamides, discute l'intérêt de la sulfamidothéraphie en neurologie. Enfin, CHAVANY, BORDET et RAIMBAULT, en 1943, guérissent par la thiazomide une encéphalite typhoïdique à forme psycho-hypertonique. Ce malade gravement atteint a guéri après absorption de 70 grammes de sulfamides en 10 jours. Les auteurs soulèvent deux hypothèses à ce sujet, à savoir : *a*). — les bacilles typhiques ont été attaqués par les sulfamides pendant qu'ils se lysaient dans les ganglions mésentériques et étaient ainsi devenus sensibles — alors qu'ils ne le sont normalement pas — à ces substances thérapeutiques qui en auraient neutralisé une partie, diminuant de ce fait l'issue de toxine : — *b*). — le terrain allergique cérébral aurait été modifié par la sulfamidothérapie vis-à-vis de l'antigène typhique. Cette dernière hypothèse pourrait être vérifiée en inoculant, après sulfamidothérapie suffisante, la toxine typhoïdique au niveau du III[e] ventricule d'un chien.

Signalons que, parmi les antibiotiques nouveaux, la *pénicilline* paraît inefficace ; quant à la *streptomycine*,

encore à l'étude, elle semble avoir une certaine action sur le bacille typhique ; mais ce médicament est encore trop récent pour que l'on puisse donner ici des précisions.

THERAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES SPECIFIQUES. — 1° *Le sérum de convalescent et le sérum d'immunisé.* Ils ont été utilisés à différentes reprises dans le service de Clinique des Maladies Infectieuses, ainsi qu'à l'hôpital des enfants de Bordeaux sans résultats satisfaisants.

2° *L'immuno-transfusion.* — En 1931, LŒPER, LEMAIRE et SOULIÉ rapportent un cas d'encéphalite typhoïdique à forme excito-motrice, guéri par l'immunotransfusion, alors que quelques jours auparavant une transfusion sanguine banale n'avait donné aucun résultat, ce qui permet d'éliminer le seul effet protéinothérapique. On peut en rapprocher les observations des trois malades de RACHID (1934) atteints d'encéphalite typhoïdique et qui ont guéri, l'un par immunotransfusion, les deux autres par injection de sang de convalescent.

Notons enfin qu'en 1938, Monsieur le Professeur DAMADE et ses collaborateurs présentent un syndrome de KORSAKOFF post-typhoïdique qui a guéri à la suite de plusieurs immunotransfusions (200 cc en deux fois, à quatre jours d'intervalle).

3° *Le sérum de Rodet.* — Le sérum de RODET, qui donne des résultats appréciables dans la fièvre typhoïde banale est absolument inefficace dans les formes cérébrales.

THERAPEUTIQUE DE CHOC

A la suite d'un succès encourageant de CAZAMIAN sur la maladie de HEINE-MÉDIN avec l'autosérothérapie intrarachidienne, DELAHET et MERCADIER, en 1920, appliquent ce traitement à l'occasion d'un syndrome méningé typhoïdique avec un excellent résultat.

En 1932, ABRAMI et ses collaborateurs ont eu une belle guérison d'un cas de pseudotabès d'origine typhique, par des injections sous-cutanées de venin de crotale chauffé à haute dilution (1/3000). Cette haute dilution est intéressante, car cette thérapeutique de choc a atteint son but sans phénomène clinique appréciable.

En 1936, ROGER, ALBERT-CRÉMIEUX et ALLIEZ citent un cas de syndrome catatonique post-typhique nettement

amélioré par l'électrargol, mais non de façon durable. Depuis 1946, un vaccin spécifique est à l'étude dans le service de Monsieur le Professeur DAMADE (voir Obs. II et XI). Il est encore trop tôt pour pouvoir en signaler les résultats.

THERAPEUTIQUE STIMULANTE

Chez les encéphalitiques graves, adynamiques, une thérapeutique stimulante n'est pas à dédaigner et CHAVANY est partisan de faire des doses importantes de strychnine (voir ci-dessous) ; et d'autres nombreux auteurs ont souligné également l'action bienfaisante de cette thérapeutique.

THERAPEUTIQUE SEDATIVE

COMBY employait, en 1906, des lavements de bromure et de chloral pour combattre les convulsions, spasmes et contractures, au cours des encéphalites aiguës chez les enfants, avec parfois de bons résultats, mais, plus souvent avec échec.

Bien que RACHID pense que ces médications n'ont absolument aucune action, il n'est pas douteux cependant que le *gardénal*, surtout par voie parentérale a une certaine action. L'opinion de CHAVANY est à considérer : « de tels malades », dit-il en parlant des encéphalitiques graves, « qui sont à la limite de la vie, doivent voir leur conscience végétative constamment soutenue, leur excitabilité cérébrale apaisée, et les injections de gardénal et les injections fréquentes de doses importantes de strychnine représentent davantage ici que des médicaments auxiliaires ».

Dans le service de Clinique des Maladies Infectieuses, le gardénal a été souvent employé mais avec des résultats variables.

PONCTION LOMBAIRE

En 1909, BREILLAT, dans sa thèse de doctorat, discute la valeur thérapeutique de la ponction lombaire dans les formes méningées de la fièvre typhoïde. Il écrit que des

ponctions lombaires renouvelées sont « comme un robinet qui ferait couler l'eau contaminée d'un bassin, pendant qu'une source pure viendrait remplacer le liquide soustrait ». Mais il constate également que la décompression passagère des centres due à la ponction lombaire n'est pas à négliger dans les résultats obtenus. Cependant, Cl. Vincent et de Martel estiment cette décompression très rarement utile au malade faisant de l'hypertension cranienne (1925).

En 1931, Lemaire et Patel, en citant Balduzzi, parlent d'effet décompressif immédiat mais non durable. Mais les ponctions répétées auraient, d'après ces auteurs, un effet certain.

En 1934, Lhermitte constate à son tour l'effet heureux de la ponction lombaire sur les encéphalites aiguës; mais il ignore l'effet décompressif possible et considère uniquement, d'accord avec Breillat, que « peut-être, l'issue de liquide céphalo-rachidien libère des toxines non fixées encore sur les lipoïdes cérébraux ».

Pour notre part, nous n'avons jamais constaté que la ponction lombaire ait une action quelconque sur la marche des encéphalites typhoïdiques. De toute façon, en admettant même que la ponction lombaire agisse sur l'hypertension intra-cranienne, son action hypotensive n'est en rien comparable au point de vue quantitatif à celle de la thérapeutique magnésiée que nous allons étudier maintenant.

CHAPITRE III

LA THÉRAPEUTIQUE MAGNESIÉE

I. — QU'EST-CE QUE LA THERAPEUTIQUE MAGNESIEE ?

— 1° *La thérapeutique hypertonique.* — En 1919, Weed et Mc Kibben montrèrent que, sur le liquide céphalorachidien, par injections intra-veineuses, les solutions hypotoniques (eau distillée) ont une action hypertensive, les solutions isotoniques type Ringer n'ont aucune action et que *les solutions hypertoniques* (*NaCl, glucose, Co^3 NaH, So^4 Na^2*) *ont une action hypotensive.* Ils montrèrent également l'effet heureux de ces injections sur l'œdème cérébral post-traumatique. La même année, Haden appliqua pour la première fois à l'homme la médication hypertonique dans un cas de méningite cérébro-spinale avec hypertension bloquée : 250 cc de glucose, en solution aqueuse à 25 %, intraveineux, amenèrent une nette amélioration des symptômes.

En 1920. Foley et Putnam montrèrent que, par voie buccale et par voie rectale, les solutions hypertoniques avaient une action analogue, mais moins marquée, quoique plus prolongée ; et l'on retrouve ainsi scientifiquement démontré le vieux traitement empirique des traumatismes craniens : morphine, repos et sulfate de magnésie en grandes quantités.

En 1922, Dowmann conseille de faire prendre le sulfate de magnésie par la bouche, pour prévenir une *hypertension cranienne due à l'œdème*, à la suite d'un traumatisme cranien.

Deux ans plus tard, Temple-Fay établit l'action moins dangereuse du sulfate de magnésie par rapport au

chlorure de sodium, et conseille de se servir du sulfate de magnésie *chaque fois que la réduction d'un œdème cérébral semble nécessaire.*

Jusqu'alors, la médication hypertonique semble être l'apanage des thérapeutes anglo-saxons, qui ne l'appliquent d'ailleurs, que dans les cas de traumatismes craniens ou de tumeurs cérébrales.

En France, Comby, en 1928, conseille les lavements purgatifs salins dans les encéphalites aiguës post-infectieuses de l'enfance.

En 1932, Mégnin, se basant sur les études de Temple-Fay, traite avec succès l'œdème cérébral post-traumatique avec le sulfate de magnésie en solution aqueuse à 15 % intraveineux.

Enfin, en 1936, Willemin-Clog relate la guérison d'un cas d'encéphalite coquelucheuse à forme convulsive dans laquelle l'œdème cérébral est très souvent retrouvé, par les injections de sérum hypertonique. Cet auteur se sert du sérum glucosé à 20 %, mais fait la réflexion suivante : « Peut-être serait-il intéressant d'essayer d'utiliser la solution de sulfate de magnésie à 15 % dont se sont servis Temple-Fay, puis Mégnin dans le traitement de l'œdème cérébral post-traumatique, et qui serait *d'un maniement plus facile et d'action plus constante* ».

Mais Willemin-Clog constate que, si convulsions et torpeur sont influencées par ce traitement, « les autres manifestations d'encéphalite, telles que paralysies, mouvements involontaires, choréiformes, athétosiques, etc. » ne le sont nullement. Peut-être n'aurait-il pas fait cette constatation, s'il avait employé le sulfate de magnésie au lieu du glucose, puisqu'à la suite de Capite, de Naples, de nombreux auteurs, et en particulier Contreras, Abril, Stander, ont utilisé avec succès le sulfate de magnésie dans le traitement de la *chorée*, ainsi que nous le signalerons plus loin.

Plus tard, le sulfate de magnésie fut utilisé comme traitement de *l'éclampsie*, de certains cas *d'épilepsie*, de la *migraine*, des *encéphalites post-infectieuses*, du *délirium tremens* enfin.

En résumé, à la suite des travaux des auteurs américains sur le traitement de l'œdème cérébral et de l'hypertension intracranienne post-traumatiques par la médication hypertonique, on en vint à traiter, par cette thé-

rapeutique, tous les syndromes s'accompagnant d'œdème cérébral. L'œdème cérébral ayant été retrouvé dans les cas d'encéphalite typhoïdique, il était logique d'essayer ce même traitement.

Pourquoi les auteurs ont-ils choisi le sulfate de magnésie de préférence aux autres solutions hypertoniques, c'est ce que nous allons voir dans le paragraphe suivant.

2° *Choix de la solution.* — Trois solutions hypertoniques ont été plus particulièrement employées : chlorure de sodium, glucose et sulfate de magnésium. Le chlorure de sodium a été rapidement proscrit ; le glucose et le sulfate de magnésium se disputent les faveurs des thérapeutes.

Chlorure de sodium. — Les auteurs sont tous d'accord pour en proscrire l'emploi. Il n'a qu'un effet transitoire sur la tension et provoque la production d'un œdème secondaire avec hypertension du seul fait qu'il est dialysable (Temple-Fay). De plus, il n'a aucune action sur les processus inflammatoires cérébraux avec hypertension rachidienne (Leriche). Enfin, il est peu efficace par voie entérale.

Glucose. — Il a faveur de plusieurs auteurs (River et Sorel ; Lemaire et Patel ; Peet). Il n'est pas toxique même à haute concentration (Haden : 60 %). Il provoque une chute tensionnelle graduelle et prolongée ; mais il n'a pas d'action par voie entérale, et, comme le chlorure de sodium, est sans effet sur les processus inflammatoires cérébraux avec hypertension rachidienne (Leriche). Enfin, il n'a pas l'effet sédatif du magnésium.

Sulfate de magnesium. — Il a cet avantage sur le glucose qu'il est utilisable par voie entérale, et celui-ci sur le chlorure de sodium, qu'il n'est pas dialysable (Temple-Fay). De plus, par voie digestive, pris aux mêmes doses, en des concentrations et des circonstances identiques, il est deux fois plus efficace que le chlorure de sodium. Il a un effet sédatif remarquable sur le système nerveux (Weston et Howard), rétablissant ainsi la fonction normale « du système régulateur de la tension rachidienne de Tinel ».

Il est peu toxique ; et les accidents qu'il pourrait provoquer (paralysie musculaire totale), à dose très éle-

vée (120 grs) disparaissent par simple injection intraveineuse d'une petite dose de chlorure de calcium (Bryant, Lehmann et Knœffel ; Weston et Howard).

II. — **RAISONS DE SON UTILISATION.** — 1° *Mécanisme d'action du sulfate de magnésium.* — Le sulfate de magnésium en solution aqueuse à 15 % agit d'abord en tant que solution hypertonique ; ensuite en tant que sel de magnésium. Autrement dit, il va nous falloir envisager l'action de la solution magnésiée, et celle de l'ion Mg++. La première porte uniquement sur l'hypertension intracranienne et l'œdème cérébral qui la cause ; la deuxième est beaucoup plus complexe : action sédative ; action anesthésiante ; action curarisante ; etc...

A. - La solution magniesiée. — En 1919, Weed et Mc Kibben écrivent que le mécanisme d'action des solutions hypertoniques consiste en une augmentation de la tension osmotique du sang, agissant au niveau de la substance cérébrale et des méninges, et provoquant le passage du liquide d'œdème dans la circulation sanguine. La masse cérébrale se rétracte 25 à 30 minutes après l'injection (« *...the brain seems comparatively small, occupying only a part of the intradural espace* »). Par suite, il y aura un débloquage de la circulation veineuse et du liquide céphalo-rachidien. Il y a, de plus, une véritable résorption du liquide céphalo-rachidien au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, le long des gaines périvasculaires et périnerveuses (Pagniez), au niveau de l'épendyme vasculaire et des plexus choroïdes (Foley).

Stander parle d'une activation de la circulation cérébrale (artérioles dilatées), qui permettrait l'absorption de l'œdème cérébral. Quoi qu'il en soit, par suite de cette diminution de volume du cerveau et du liquide céphalorachidien, une baisse importante de pression se produit.

B. - L'ion Mg++. — L'action du magnésium sur les cellules nerveuses est très complexe. Aussi, nous limiterons-nous à l'étude de l'action sédative de Mg++, la seule vraiment importante dans le traitement de l'encéphalite typhoïdique.

Meltzer et Auer trouvèrent que « le premier effet du magnésium sur les cellules nerveuses est celui d'une paralysie sans stade préalable d'excitation ». L'effet

semble être exclusivement d'un caractère inhibiteur (Weston et Howard). Ces derniers auteurs pensèrent donc utiliser le sulfate de magnésium comme sédatif ; dans 83 % des cas, cette action sédative est très prompte (25 à 30 minutes) et les sujets dorment cinq à sept heures. Dans quelques cas, le patient se calme, mais ne dort pas ; l'effet persiste cinq à dix heures.

Chez nos encéphalitiques traités par le sulfate de magnésium, l'effet sédatif se fait merveilleusement bien sentir dans la demi-heure qui suit l'injection ; et tel malade agité, délirant, se calme alors totalement. Effet éminemment salutaire chez les encéphalitiques graves !

La solution de sulfate de magnésium agit donc principalement par la combinaison de ses propriétés hypertoniques et de ses propriétés sédatives. Les autres actions connues de l'ion magnésien (action curarisante, etc.) paraissent nettement secondaires. Mais peut-être le sulfate de magnésium a-t-il des propriétés insoupçonnées puisque Contreras l'employant dans deux cas de chorée de Sydenham compliqués d'endocardite, a guéri cette endocardite ?

2° *Existence d'œdème cérébral dans l'encéphalite typhoïdique.* — Nous avons vu que Tardieu, à l'autopsie de ses animaux d'expérience, discutait et admettait l'existence d'œdème cérébral dans l'encéphalite typhoïdique.

Au point de vue histologique, l'œdème cérébral se caractérise ainsi :

1° Elargissement de l'espace périvasculaire de Virchow et Robin ;

2° Distension, spongiosité de la trame nerveuse qui semble « parsemée de trous » ; raréfaction des cellules nerveuses ;

3° Aspect lavé des neurones.

Il faut noter, d'après Tardieu, que ces aspects, que l'on décrit classiquement comme appartenant à l'œdème cérébral, ne sont en réalité que des artefacts de préparation, mais qui n'apparaissent que *lorsque le cerveau est œdématié*. Ces lésions « gardent toute leur valeur pour le diagnostic histologique de l'œdème cérébral, et il n'est pas impossible que leur degré soit parallèle à

l'importance de l'œdème » (TARDIEU). Sous la direction de Monsieur le Professeur DAMADE, le docteur LAVIGNOLLE a été le premier à vérifier l'existence de cet œdème chez l'homme. Il a donné le compte rendu de ses recherches dans sa thèse de doctorat. Nous ne pouvons mieux faire que résumer ses constatations :

La région infundibulotuburienne est particulièrement atteinte ; les lésions sont toujours plus importantes, et d'un degré plus grave que partout ailleurs.

L'œdème cérébral, généralisé, a été systématiquement retrouvé, selon les aspects discutés par TARDIEU.

Au niveau du diencéphale, les lésions cellulaires, plus localisées, présentent plusieurs degrés :

1° Excentricité du noyau avec flou des caractères cellulaires ;

2° Fragmentation et disparition du corps de NISSL ; chromatolyse nucléaire ;

3° Aspect poussiéreux de la cellule ;

4° « Fantôme cellulaire » : les contours sont à peine décelables ; le cytoplasme est complètement laqué.

De plus, dans les cinq cas qu'il rapporte, LAVIGNOLLE insiste sur l'œdème manifeste de la région diencéphalique.

En résumé, il nous faut retenir de ces études de MM. DAMADE et LAVIGNOLLE : *l'existence constante d'œdème cérébral ;*

la prédominance et l'importance des lésions cellulaires au niveau du diencéphale, ce qui explique la fréquence et la gravité des formes mésocéphaliques de l'encéphalite typhoïdique.

La notion d'œdème cérébral est primordiale pour comprendre l'effet du sulfate de magnésium en solution aqueuse à 15 % administré par voie intraveineuse, et pourquoi cette thérapeutique a été envisagée ici.

III. — **EXEMPLES EN PATHOLOGIE NERVEUSE.** — Avant d'être utilisé dans le traitement de l'encéphalite typhoïdique, le sulfate de magnésium avait trouvé un emploi très utile dans de nombreux cas médicaux de la pathologie nerveuse. Nous allons en passer quelques-unes en revue.

1° *Eclampsie.* — Certains auteurs pensant que l'œdème cérébral était à la base de l'éclampsie, utilisèrent la

thérapeutique hypertonique. Goodall écrivait en 1936 : « s'il y a de l'œdème papillaire et des maux de tête persistants, il faut faire des injections intra-veineuses d'une solution hypertonique et surtout de sulfate de magnésium qui a donné les meilleurs résultats ».

Les injections intra-veineuses de sulfate de magnésie sont toujours employées par certains obstétriciens pour lutter contre l'éclampsie.

2° *Epilepsie.* — Villey et Buvat, en 1934, dans un mémoire intitulé *Note sur un essai de traitement de l'épilepsie par les solutions hypertoniques* relataient l'amélioration très nette de trois cas d'épilepsie traités par le chlorure de sodium. Nous avons vu l'avantage qu'il y a à remplacer le chlorure de sodium par le sulfate de magnésium.

Il n'est pas douteux, étant donné les résultats donnés par le sulfate de magnésie dans les traumatismes craniens ou les tumeurs cérébrales, que la thérapeutique magnésiée trouve une application de choix dans l'épilepsie symptomatique qui résulte de ces traumatismes ou tumeurs. Le sulfate de magnésie peut aussi être un adjuvant nécessaire aux thérapeutiques classiques de l'épilepsie essentielle.

3° *Chorée.* — Capite, de Naples, a, le premier, employé le sulfate de magnésium dans le traitement de la chorée de Sydenham.

Contreras reprit avec bonheur cette thérapeutique. Il utilisa le sulfate de magnésium par voie intra-musculaire solution à 25 % dans l'eau distillée, à la dose d'une injection tous les deux jours, de 5 cc au-dessous de cinq ans, de 10 cc au-dessus. Contreras obtient, entre la deuxième et la cinquième injection, une sédation des mouvements involontaires ; les mouvements volontaires et la marche reprennent plus tard, même s'ils avaient disparu. En général, la guérison est acquise après la dixième injection, l'ampleur et la fréquence des mouvements ne jouant aucun rôle sur le résultat du traitement. La rapidité de guérison n'est pas étroitement liée à la quantité du médicament, ni à la fréquence des injections, ajoute Contreras. Aucune lésion, ni rénale, ni cardiaque, ni vasculaire, n'est constatée à la suite de cette thérapeutique.

A la suite de Contreras, d'autres auteurs (Abril, Stander), ont utilisé le sulfate de magnésium dans le traitement de la chorée. De Grissac et Rabinovitcz ont utilisé avec le même bonheur une solution de chlorure de magnésium (1 gr. pour 10 cc d'eau distillée) et avec des résultats absolument parallèles.

4° *Délirium tremens.* — Le Professeur Delmas-Marsalet fut le premier à utiliser le sulfate de magnésium intra-veineux dans le traitement du delirium tremens. Cet auteur, étudiant les phénomènes du delirium tremens à la phase terminale (hyperthermie, sudation extrême, cyanose des extrémités, tachycardie, polypnée, perte de la conscience réfléchie) pensa à la possibilité d'un œdème *diencéphalique.* Pour cette raison, il utilisa les injections intraveineuses de la solution aqueuse à 15 % de sulfate de magnésie. Il injecta matin et soir, lentement (2 à 3 minutes), 10 cc de cette solution, stérile.

Que constata-t-il ? Immédiatement : diminution considérable ou disparition complète de l'agitation des malades. En même temps, baisse de l'azotémie et rétablissement de la diurèse. La confusion mentale se dissipe plus rapidement qu'avec tout autre procédé thérapeutique.

La durée du traitement ne dépasse pas 10 jours.

Normalement, le chiffre moyen de guérison était, dans le service de Clinique des Maladies Nerveuses de l'hôpital Saint-André, à Bordeaux, de 63.34 % ; il est passé, grâce à la thérapeutique magnésiée, à 86.66 %.

C'est à la suite de ce succès thérapeutique de Delmas-Marsalet que Monsieur le Professeur Damade, qui venait de mettre en évidence l'œdème diencéphalique dans l'encéphalite typhoïdique, utilisa à son tour le sulfate de magnésium.

IV. — **SON UTILISATION DANS L'ENCEPHALITE TYPHOIDIQUE.** — Depuis quatre ans, le sulfate de magnésium est utilisé comme thérapeutique de l'encéphalite typhoïdique, dans le service de Clinique des Maladies Infectieuses.

Nous avons vu comment, à la suite des travaux de Reilly et de Tardieu, Monsieur le Professeur Damade rechercha et prouva l'existence d'œdème cérébral, au niveau du diencéphale surtout, et en vint à utiliser le

sulfate de magnésie en injections intraveineuses dans l'encéphalite typhoïdique.

Dans la demi-heure qui suit l'injection — c'est l'effet le plus précoce — le malade se calme très souvent de façon totale, parfois moins complètement. L'effet dure environ cinq heures. L'hypertonie musculaire et les mouvements anormaux cèdent les premiers. Les phénomènes psychiques suivent. Les phénomènes sensoriels — surdité surtout — ne semblent pas influencés par la thérapeutique magnésiée.

Suivant l'ancienneté de l'encéphalite — *même si celle-ci ne s'est bornée qu'à un tuphos d'une quelconque intensité* — les résultats sont plus ou moins rapides et plus ou moins satisfaisants. La gravité de l'encéphalite est aussi un facteur défavorable.

Notons enfin que nous n'avons jamais eu d'incident ni d'accident d'aucune sorte avec la thérapeutique magnésiée qui respecte absolument cœur, rein, foie ou vaisseaux.

Voici maintenant quelques observations qui, tout en illustrant ce que nous venons de dire, nous permettront avant de discuter les résultats de la méthode, d'en préciser l'emploi.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous allons, dans ce chapitre, donner quelques observations recueillies dans le service de Clinique des Maladies Infectieuses. Certaines d'entre elles ont eu une issue favorable ; d'autres se sont terminées par un exitus. Nous croyons pouvoir ainsi essayer d'établir une ligne de conduite dans la thérapeutique magnésiée.

Mais auparavant, il ne nous paraît pas inutile de rappeler les principales formes cliniques de l'encéphalite typhoïdique, en insistant tout particulièrement sur la forme mésocéphalique, de beaucoup la plus fréquente.

RAPPEL CLINIQUE. — 1° *Forme mésocéphalique.* — Elle est caractérisée par :

a) *L'hypertonie.* — Contractures permanentes localisées (trismus), ou généralisées ;
Rigidité parkinsonienne ;
Tremblements et mouvements choréiques et athétosiques.

b) *La catatonie.* — Catalepsie ;
Négativisme ;
Hyperkinésie :
Troubles végétatifs (sialorrhée) et accessoirement, troubles mentaux.

2° *Forme bulbaire.* — Elle est caractérisée par un essoufflement intense, de la tachycardie avec assourdissement des bruits du cœur, de l'hyperthermie, et aussi par les manifestations résultant de l'atteinte des paires bulbaires (VIII^e^ paire : surdité typhique ; X^e^ paire : phénomènes laryngés).

3° *Forme cérébelleuse.* — Tableau d'ataxie cérébelleuse.

4° *Formes corticales.* — Elles sont rares (hémiplégies ; aphasies ; épilepsie).

5° *Formes psychopathiques.* — Ce sont, soit des formes associées (oculopsychiques, catatonopsychiques), soit des formes pures, différentes alors suivant leur date d'apparition :

1er septenaire. — Délire aigu ;

2e septenaire. — Confusion mentale; délires divers; parfois tableau voisin de la démence précoce ; parfois véritable syndrome de KORSAKOFF (DAMADE et ses collaborateurs) ;

Convalescence. — Toute la symptomatologie psychopathique peut alors être rencontrée.

6° *Formes méningées.*

7° *Formes névritiques ou radiculaires.*

Ces diverses formes de l'encéphalite peuvent se classer en deux grands groupes cliniques, suivant qu'elles surviennent sans manifestations de dothiénentérie (AUDEMARD) ou avec des manifestations retardées (2e jour) : l'*encéphalotyphus*, ou quelles surviennent au cours d'une fièvre typhoïde ayant débuté de façon classique.

Voici maintenant quelques observations :

OBSERVATION N° I

Yvan DOU..., 15 ans, manœuvre ; (Eberth).

Entre à l'hôpital le 14 mai 1943.

15 mai. — Malade prostré, délirant par moments, ne répondant pas aux questions posées, totalement désorienté dans le temps et dans l'espace. Présence de myoœdème. Réflexes rotuliens vifs.

Tâches rosées lenticulaires. Rate percutable. Signes digestifs classiques.

Polypnée (28) avec arythmie respiratoire.

17 mai. — Prostration nettement plus marquée. Etat stationnaire par ailleurs.

25 mai. — Toujours le même état avec, surajouté, onirisme. On fait 5 cc de SO^4 Mg I.V.

26 mai. — La température qui était hier à 39°1, est aujourd'hui à 39°4.

On injecte matin et soir 10 cc SO^4 Mg I.V.

27 mai. — On injecte de nouveau matin et soir les mêmes quantités de SO^4 Mg.

La température amorce une chute qui va se prolonger en lysis jusqu'au 31 mai, où elle sera redevenue normale.

31 mai. — Le délire a disparu. Malade non prostré, tout à fait conscient. La température est redevenue normale.

Le malade sortira guéri de l'hôpital le 24 juin 1943.

En résumé, tuphos accentué ; manifestations psychopathiques. Guérison complète en 6 jours après une administration totale de 45 cc (6 grs 75) de la solution maginésiée à 15 % pendant 3 jours.

OBSERVATION N° II

Pierre BAM..., 29 ans, sans profession ; (Eberth).

Entre à l'hôpital le 7 juillet 1943.

A son entrée, la malade est dans un état de torpeur intense qui rend tout à fait impossible son interrogatoire ; d'après le médecin traitant, cette torpeur a débuté le matin même, accompagnée de manifestations méningées.

8 juillet. — La malade est totalement inconsciente, présentant par instants de véritables périodes d'excitation qui nécessitent un maintien solide au lit. En outre, on constate un Kernig très net.

A part les signes abdominaux classiques, rien autre n'est à noter.

On pratique, matin et soir, une injection de 5 cc de So^4 Mg.

9 juillet. — Malade nettement moins prostrée, mais présentant encore de véritables crises d'excitation.

Tremblement fin, localisé aux membres supérieurs et au menton. Les membres supérieurs présentent le signe de la roue dentée. Rigidité musculaire.

Signes de catatonie : bouche maintenue ouverte ;
conservation des attitudes.

On injecte matin et soir 5 cc de SO^4 Mg.

10 juillet. — Catatonie et rigidité musculaire ont disparu.

Etat onirique ; surdité.

SO^4 Mg : 10 cc matin et soir.

11 juillet. — SO^4 Mg, 10 cc dans la journée, en une fois.

14 juillet. — L'état nerveux est nettement amélioré. La prostration a disparu. Il ne reste qu'une surdité profonde.

On commence alors un traitement au vaccin (½ cc, 2x1 cc, 2x1 cc ½, 2 cc) terminé le 20 juillet, date à laquelle la malade a parfaitement récupéré une ouïe normale.

Elle sort de l'hôpital, guérie, le 4 septembre 1943.

En résumé, forme mésocéphalique ayant cédé à l'administration de 50 cc (7 grs 50) de la solution magnésiée pendant 4 jours. A noter que la surdité n'a pas été influencée par le traitement.

Cette observation est également un des premiers exemples d'essai thérapeutique par le vaccin (voir chap. II).

OBSERVATION N° III

Geneviève PRE..., 20 ans, sans profession (Eberth).

La malade entre à l'hôpital le 1er novembre 1943.

La maladie remonte à trois semaines : céphalées, insomnie, température entre 38° et 39° dominaient le tableau. Peu de signes digestifs. Tous ces signes vont s'aggraver progressivement et le 2 novembre on constatera les choses suivantes :

2 novembre. — Etat subcomateux; délire constant; agitation; logorrhée ; désorientation dans le temps et l'espace ; carphologie, constante agitation des doigts ; machonnement.

Aux membres supérieurs : mouvements athétosiques et tremblements des doigts ; contracture extrapyramidale ; phénomène très accusé de la roue dentée.

Membres inférieurs contracturés.

Outre les signes digestifs classiques, on peut noter une vive polypnée (52), une embryocardie, et une température à 39°4 accompagnée par un pouls à 120.

On fait 10 cc de SO^4 Mg I.V.

3 novembre. — La malade semble avoir été améliorée ; l'état subcomateux qu'elle présentait a disparu ; elle comprend certains ordres.

La contracture a un peu diminuée — la roue dentée ne se produit qu'en fin de course ; — mais les mouvements de carphologie persistent ainsi que les tremblements.

On fait de nouveau 10 cc de SO^4 Mg.

4 novembre. — La malade répond moins nettement aux ordres que la veille, et la contracture est plus prononcée.

Incontinence des sphincters.

On fait matin et soir 10 cc de SO^4 Mg.

La malade meurt dans la soirée.

En résumé, forme mésocéphalique *ayant évolué pendant trois semaines avant d'être traitée.* La malade meurt trois jours après son entrée à l'hôpital, malgré l'administration de 40 cc (6 grs) de la solution magné-

siée. A noter cependant une légère amélioration après la première injection, due vraisemblablement à l'atténuation de l'œdème cérébral. Mais on peut logiquement penser qu'il y avait, après trois semaines d'évolution, des lésions cellulaires irréparables dues soit à l'action de la toxine typhoïdique, soit à l'action même de l'œdème, ainsi que l'a signalé GRUNER, lésions sur lesquelles, bien sûr, le sulfate de magnésium n'a aucune action.

OBSERVATION N° IV

Jacqueline PEN..., 22 ans, sans profession ; (Eberth).

La maladie débute le 10 octobre 1943, par une céphalée occipitale s'accentuant de plus en plus, accompagnée bientôt par un enraidissement douloureux de la nuque. Nuits agitées ; sommeil impossible. Température avoisinant 40°.

Il n'y a eu aucun trouble digestif.

La malade entre le 25 octobre à l'hôpital.

26 octobre. — L'examen ne révèle, au point de vue nerveux, qu'une nuque un peu raide et une céphalée occipitale violente.

Au point de vue digestif, on ne trouve qu'un léger ballonnement abdominal, avec gargouillement dans la fosse iliaque droite et douleur à la palpation ; la rate est percutable.

28 octobre. — Prostration ; dyspnée légère.

2 novembre. — Tuphos important.

Légère catatonie.

La malade ne peut absolument pas déglutir et l'on est obligé de l'hydrater par voie rectale.

Le soir, on injecte 10 cc de SO^4 Mg.

3 novembre. — Confusion mentale très importante.

Catatonie.

Trismus.

Matin et soir, on injecte 10 cc de SO^4 Mg.

4 novembre. — Etat psychique transformé. Le tuphos est très diminué ; il reste cependant de l'agitation nocturne.

La malade peut boire ; la raideur musculaire des membres a disparu ; les réflexes sont conservés, mais faibles.

On continue SO^4 Mg aux doses de 10 cc matin et soir.

5 et 6 novembre. — Mêmes modalités du traitement.

8 novembre. — Malade très améliorée. La température est tombée à 36°, le pouls reste à 100. Cœur normal.

Tous les signes d'encéphalite ont disparu.

Cette malade va faire une rechute le 22 novembre, au cours de sa convalescence, mais sans aucun signe d'encéphalite, et elle sortira, guérie et sans séquelles, de l'hôpital, le 3 janvier 1944.

En résumé, mésocéphalite avec manifestations psychique associées, ayant cédé complètement à d'administration de 70 cc (10 grs 5) de la solution magnésiée, en 4 jours.

OBSERVATION N° V

Suzanne LE G..., 24 ans, secrétaire ; (Eberth).

Depuis le 1er janvier 1944, la malade se sent fatiguée, présente un état de malaise général mal défini, une anorexie légère, des céphalées passagères et une hémorragie utérine dont la date n'a pu être précisée.

Le 11 janvier, les céphalées s'exagèrent et obligent la malade à interrompre son travail. La température est alors à 40°.

La malade entre à l'hôpital le 15 janvier.

17 janvier. — Malade non prostrée, très asthénique. Dans la nuit du 16 au 17, elle a été très agitée et a déliré. Le matin, elle répond bien aux questions posées, mais on note cependant une désorientation dans le temps et l'espace.

Membres supérieurs : hypertonie musculaire ; signe de la roue dentée ; légère hyperkinésie ; tremblements légers des extrémités ; un peu de catatonie ; réflexes normaux.

Membres inférieurs : rien à signaler.

Langue légèrement trémulante.

Réflexes abdominaux abolis ; raie méningitique surtout marquée à gauche.

Outre ces signes nerveux, on peut noter une angine de Duguet, quelques taches rosées sur un abdomen météorisé. Rate percutable ; foie normal.

18 janvier. — La prostration augmente. La malade a une nuit agitée, avec cauchemars.

On injecte 10 cc de SO^4 Mg.

19 janvier. — Le tuphos croît ; onirisme.

Le tremblement des membres augmente ainsi que la trémulation linguale.

SO^4 : 10 cc matin et soir.

20 janvier. — Secousses myocloniques aux membres supérieurs.

Confusion ; onirisme.

Bruits du cœur très assourdis.

On injecte 10 cc de SO^4 Mg.

Le soir, l'état est identique à celui du matin, au point de vue nerveux, mais une cyanose progressive envahit le visage. La malade meurt dans la nuit.

La nécropsie a montré un infarctus des deux lobes pulmo-

naires inférieurs droit et gauche, ainsi qu'un œdème macroscopique de la convexité cérébrale. Par ailleurs, rien de notable à signaler.

La malade a-t-elle succombée à la suite de son encéphalite, très grave certes, ou à la suite de l'infarctus pulmonaire ?

Notons que la malade avait des céphalées depuis 11 jours lorsqu'elle a dû s'aliter et qu'elle n'a été traitée que 7 jours après son alitement : mêmes réflexions que pour l'observation III.

La malade avait reçu, en 60 heures, 40 cc (6 grs) de la solution magnésiée.

OBSERVATION N° VI

Sœur M..., 23 ans (Eberth).

Entre à l'hôpital le 9 juin 1944.

La maladie paraît évoluer normalement, sans que l'on constate aucun signe nerveux, pas même la plus légère somnolence.

13 juin. — Léger délire nocturne qui va s'accentuer les jours suivants.

21 juin. — Agitation et confusion mentale.

26 juin. — Ces signes ont diminué d'intensité. Température et pouls tendent à redevenir normaux.

27 juin. — Température : 37° ; pouls : 84.

Apparition d'une surdité légère qui va persister, bien qu'en diminuant, les jours suivants.

30 juin. — Plus de délire, plus de tuphos, audition subnormale.

L'amélioration se prolonge jusqu'au 6 juillet.

6 juillet. — Température : 38° ; pouls : 98.

10 juillet. — Prostration légère.

17 juillet. — La malade, dont l'état n'a guère varié pendant ces sept derniers jours, est aujourd'hui très agitée, subdélirante. Elle a des mouvements de carphologie.

Ventre contracturé ; diarrhée ; vomissements abondants.

Embryocardie.

18 juillet. — Délire ; agitation ; carphologie.

Catatonie (négativisme surtout).

Réflexes rotuliens abolis.

Ventre contracturé.

On pratique une injection de 20 cc de SO^4 Mg I.V.

19 juillet. — Nette amélioration : les signes nerveux ont disparu ; mais il reste une somnolence voisine de la prostration. L'embryocardie persiste.

On fait une nouvelle injection de 20 cc de SO^4 Mg.

20 juillet. — Amélioration notable : malade prostrée, mais très consciente ; pouls et température baissent.

21 juillet. — L'amélioration se poursuit. La température tombe en lysis et le pouls suit.

22 juillet. — La malade entre en convalescence.

Sœur M... sort, guérie, de l'hôpital, le 28 août 1944.

En résumé, forme mésocéphalique ayant cédé à deux injections de 20 cc chacune de la solution magnésiée (6 grs) en deux jours. Ce cas amène à considérer l'emploi du sulfate de magnésium à doses plus fortes par injection que celles employées en général.

OBSERVATION N° VII

Henriette SUH..., 21 ans, sténo-dactylo ; (Eberth).

Le 28 novembre 1944, la malade est prise de frissons, de courbatures. et se sent très fatiguée. Le lendemain, ces signes s'exagèrent et la température est montée à 39°. Aucun signe digestif pendant 2 ou 3 jours. Un épistaxis, survenu le 2 décembre, précède immédiatement le tuphos.

Le tuphos s'aggravant progressivement sans autre signe, la malade entre à l'hôpital le 12 décembre 1944.

12 décembre. — Tuphos intense ; regard fixe ; trémulation des lèvres.

Membres inférieurs : enraidissement musculaire.

Membres supérieurs : même constatation, avec, en plus, conservation des attitudes et tremblement des mains.

Contracture des muscles de la nuque, sans Kernig.

Quelques tâches rosées abdominales ; rien par ailleurs, si ce n'est un peu de cyanose du visage avec quelques râles ronflants sur les deux plages pulmonaires.

13 décembre. — Même état.

On fait 10 cc de SO^4 Mg I.V.

14 décembre. — Tuphos et délire ; regard fixe ; cependant la malade répond bien aux questions qu'on lui pose, mais retourne à son délire dès la fin de l'interrogatoire.

On est frappé par son attitude : avant-bras hors du lit en demi-flexion sur le bras; mains d'accoucheur; léger tremblement.

Raideur musculaire des membres inférieurs.
Apparition des signes abdominaux classiques.
On fait 10 cc de SO^4 Mg I.V.
15 décembre. — Etat stationnaire
On pratique deux injections de 10 cc de SO^4 Mg, l'une le matin, l'autre le soir.

16 décembre. — Une injection de 10 cc de SO^4 Mg.

17 décembre. — Le délire cesse ; la raideur musculaire cède.
On continue SO^4 Mg : 10 cc.

18 décembre. — La malade est tout à fait consciente ; plus de raideur musculaire ; tremblement très léger au niveau des mains. Le regard est toujours fixe.
On cesse la thérapeutique magnésiée.
20 décembre. — Rien à signaler au point de vue encéphalitique si ce n'est ce léger tremblement qui va diminuer progressivement pour disparaître le 4 janvier 1945.
La malade quitte l'hôpital le 30 janvier 1945, guérie.

Encore une forme mésocéphalique ; le traitement n'a été commencé que onze jours après l'apparition du tuphos. Aussi la thérapeutique magnésiée n'a-t-elle pas donné un résultat aussi complet que dans les cas favorables exposés précédemment. On a administré 60 cc (9 grs) de la solution en cinq jours. Pendant dix-sept jours après la cessation du traitement, un petit tremblement, séquelle de l'encéphalite, va persister : mais le traitement n'a-t-il pas été entrepris trop tard ? Les doses journalières ont-elles été suffisantes ?

OBSERVATION N° VIII

Jackie CAR..., 16 ans, étudiante ; (Eberth).
Entre à l'hôpital le 4 décembre 1944.
Jusqu'au 25 décembre 1944, elle ne présente qu'une symptomatologie abdominale banale, sans aucun signe nerveux.

25 décembre. — Délire et agitation.

26 décembre. — Le délire a augmenté.
Apparition de raideurs musculaires.
On fait une injection I.V. de 10 cc de SO^4 Mg.

27 décembre. — Etat stationnair.e
Nouvelle injection de 10 cc de SO^4 Mg.
28 décembre. — Légère amélioration.
Mêmes modalités du traitement.

29 décembre. — Le délire cesse ; les raideurs musculaires n'ont pas encore totalement cédé.

On pratique une dernière injection de 10 cc de SO^4 Mg.

30 décembre. — On ne constate plus aucun signe d'encéphalite. La malade entre en convalescence et sort guérie un mois après.

En résumé, forme mésocéphalique fruste avec tuphos important, ayant cédé à l'administration de 40 cc (6 grs) de la solution magnésiée, en quatre jours.

OBSERVATION N° IX

André BIE..., 38 ans, viticulteur ; (Eberth).

Entre à l'hôpital le 11 décembre 1944.

11 décembre. — Malade obnubilé ; désorienté dans l'espace. Délire avec agitation légère ; surdité marquée.

Asthénie.

Signes abdominaux banaux de la dothiénentérie.

A noter, dans ses antécédents, un éthylisme marqué.

12 décembre. — Le délire augmente.

Tremblements des extrémités ; pas d'hypertonie musculaire.

On pratique une injection I.V. de 20 cc de SO^4 Mg.

13 décembre. — Malade moins agité.

Tremblements des extrémités, de la langue, de la machoire inférieure ; pas d'hypertonie.

Injection I.V. de 10 cc de SO^4 Mg.

14 décembre. — Délire et agitation ont disparu.

Un léger tremblement, et un peu d'obnubilation persistent.

16 décembre. — Les signes d'encéphalite ont disparu. Le malade n'en présentera plus au cours de sa maladie qui se terminera par la guérison.

Délire et tremblements ayant cédé à l'administration de 30 cc (4 grs 5) de la solution magnésiée en deux jours.

OBSERVATION N° X

Jean-Pierre HEL..., 17 ans, cultivateur ; (Eberth).

Le 3 novembre, le malade se sent très fatigué, est pris d'une céphalée intense et s'alite. Le lendemain matin, la température

est de 40°5. Anorexie. Léger tuphos. Les jours suivants, les céphalées sont toujours aussi violentes, et s'accompagnent de photophobie.

Le 7 novembre, le malade entre à l'hôpital ; il présente ce jour-là un léger épitaxis.

8 novembre. — Léger tuphos permettant au malade de bien répondre aux questions posées.

Asthénie profonde ; céphalées intenses, frontotemporales. Myoœdème. Forte hyporéflexie tendineuse au niveau des membres inférieurs.

En outre, signes digestifs classiques.

9 novembre. — Même état, avec, en plus, un peu d'incoordination des mouvements et une petite trémulation labiale.

11 novembre. — Le malade est tombé dans un état de torpeur dont il ne sort que pour entrer dans un délire intense avec onirisme.

Catatonie (négativisme, surtout).

Incontinence urinaire ; constipation opiniâtre.

On pratique deux injections I.V. de SO^4 Mg, 5 cc le matin et 10 cc le soir.

12 novembre. — Augmentation des signes encéphalitiques. Délire intense. Ebauche de Kernig. Signe de la roue dentée.

La ponction lombaire ramène un liquide eau de roche hypertendu (30 cc au manomètre de Claude, en décubitus) ; la manœuvre de Queckenstedt-Stookey est positive.

13 novembre. — La température tombe, le pouls grimpe. Le délire est absolu.

Catatonie, signe de la roue dentée.

Dysarthrie.

Mouvements à tendance choréiforme.

Incontinence d'urine totale.

Lèvres fuligineuses ; gencives rouges hémorragiques (on institue un traitement à l'hémocoagulène).

On pratique deux injections I.V., une le matin, l'autre le soir de 10 cc de SO^4 Mg.

14 novembre. — Amélioration ; le malade reprend très légèrement conscience ; les mouvements choréiques, la raideur de la nuque, le Kernig ont disparu.

Le négativisme et le signe de la roue dentée persistent. SO^4 Mg est continué aux mêmes doses.

15 novembre. — Les signes nerveux sont en nette régression ; la conscience revient peu à peu ; la dysarthrie s'atténue.

On fait une dernière injection de 10 cc de SO^4 Mg.

17 novembre. — Un abcès de fixation pratiqué la veille est voué à l'échec.

On note toujours du négativisme.

20 novembre. — Disparition du négativisme.

23 novembre. — Le malade est tout à fait conscient.

A cette époque, une complication urinaire retient l'attention du clinicien, les signes nerveux, presque totalement disparus, passant au second plan. Mais le 4 décembre, un bilan nerveux complet montre l'existence d'une paralysie flasque des membres inférieurs avec Babinski à droite. Ce n'est que très lentement que le malade récupèrera, puisqu'il ne sort guéri que le 5 février 1945.

En résumé, troubles encéphalitiques de deux ordres, d'abord mésocéphaliques, ensuite corticaux. Le traitement magnésié (65 cc ; 9 grs 75), qui a duré quatre jours, a amené la rétrocession des signes mésocéphaliques. Ce traitement ne paraît pas avoir été mené, ici, de la façon la meilleure : doses insuffisantes, début un peu tardif, irrégularité (absence d'injection le 12 novembre).

OBSERVATION N° XI

Isabelle MIL..., 34 ans, secrétaire (Eberth).

Le 13 novembre 1945, notre malade est prise d'une violente fièvre et s'alite ; la température va se maintenir aux environs de 40° toute la semaine.

Le lendemain, diarrhée intense et noirâtre. Lombalgie et céphalalgie intenses.

Les jours suivants, des signes méningés s'installent : raideur de la nuque, Kernig, photophobie, et, la veille de son entrée à l'hôpital, confusion mentale.

Entre à l'hôpital le 20 octobre.

Le jour même on injecte 1 cc de vaccin ; on répète cette injection le lendemain.

22 octobre. — Malade prostrée, confuse, logorrhéique.

Trismus important.

Faciès cyanotique ; lèvres fuligineuses ; peu de signes abdominaux si ce n'est un peu de météorisme et de la constipation.

A l'examen du système nerveux : raideur de la nuque et Kernig. Aux membres supérieurs : tremblements des doigts et signe de la roue dentée. Aux membres inférieurs : hyporéflexie tendineuse. Incontinence sphintérienne. Catatonie.

Escarre sacrée.

On injecte matin et soir 10 cc de SO^4 Mg, I.V.

23 octobre. — Malade moins confuse.

Disparition de la catatonie.

Matin et soir, 10 cc SO^4 Mg.

24 octobre. — Amélioration sensible.

On injecte 10 cc de SO^4 Mg le matin, 5 cc le soir.

On ajoute une injection de $\frac{1}{4}$ cc de vaccin.

25 octobre. — L'amélioration continue.

SO^4 Mg est supprimé.

On continue le vaccin, ainsi que le 26 et le 28 octobre, à la dose de $\frac{1}{2}$ cc.

30 octobre. — Etat général satisfaisant.

Le signe de la roue dentée est la seule manifestation encéphalitique.

Mais la température qui, le 26 octobre, était à 37°6 est aujourd'hui à 39°8.

31 octobre. — Le signe de la roue dentée persiste.

Température vespérale à 40°2.

Rien à signaler par ailleurs.

On arrête le vaccin.

Le 5 novembre, la malade qui était redevenue apyrétique, fait un clocher à 40°1. Le 6 novembre, la température est à 39°8. On recommence le vaccin : dans la nuit, la malade a des frissons intenses. Le 9 novembre, la température est revenue à 37°4.

13 novembre. — Malade assez abattue.

Le signe de la roue dentée persiste toujours.

Température : 39°7. On décèle un foyer pulmonaire et le 20 novembre, un traitement par la pénicilline est instauré. Le signe de la roue dentée disparaît progressivement au cours de la convalescence et la malade sort guérie de l'hôpital le 15 décembre 1945.

Cette observation note encore un nouvel essai thérapeutique par le vaccin. Il semble bien pourtant que l'amélioration ait été déclenchée par le traitement magné-

sié. Il a été injecté 55 cc (8 grs 25) de la solution magnésiée en 3 jours.

Parmi ces onze observations, nous en avons cité deux (obs. n^{os} III, V) dont l'issue a été fatale malgré le traitement, et une (obs. n° VII) dans laquelle le traitement n'a pas donné des résultats aussi complets que d'habitude. Ceci, espérons-le, nous permettra de discuter la technique d'emploi du sulfate de magnésie en solution aqueuse à 15 %, dans le prochain chapitre.

CHAPITRE V

MODE D'EMPLOI ET RÉSULTATS DE LA THÉRAPEUTIQUE MAGNÉSIÉE

La solution employée par Monsieur le Professeur DAMADE est celle que TEMPLE-FAY vantait à l'origine de la thérapeutique hypertonique, à savoir : *solution aqueuse à* 15 % *de sulfate de magnésium*, répartie en ampoules stérilisées de 5 cc et 10 cc.

VOIE D'INTRODUCTION. — 1° *Voie buccale.* — Les premiers auteurs qui s'occupèrent de la question pensaient que la voie orale était tout aussi pratique que les autres voies, et, en particulier, que la voie intra-veineuse. Mais depuis (PEET, 1925), on a constaté que cette voie est d'action beaucoup trop lente, et apporte, de plus, des désordres digestifs, lorsque le sulfate de magnésium est donné à doses suffisantes, ce qui n'est certes pas à conseiller dans la dothiénentérie.

2° *Voie rectale.* — « Magnésium sulphate is best given by rectum », disait TEMPLE-FAY. Mais pour les mêmes raisons que précédemment, cette voie doit être écartée.

La voie entérale ne peut pas être utilisée dans les cas d'encéphalite typhoïdique.

3° *Voie sous-cutanée.* — Elle n'est pas utilisée.

4° *Voie intrarachidienne.* — Les doses que l'on administrerait ainsi seraient toxiques, car elles arriveraient en quantités massives et trop concentrées directement au contact des cellules nerveuses. Par son pouvoir anesthésiant, l'ion Mg^{++} aurait ainsi des effets nocifs, sur le bulbe en particulier.

5° *Voie intramusculaire.* — C'est une bonne voie utilisée avec succès par CONTRERAS dans le traitement de la chorée.

6° *Voie intraveineuse.* — Elle semble être la voie de choix ; les injections, que l'on pratique lentement (1 à 2 minutes), ne sont pas douloureuses. Aucun phénomène morbide ne suit l'introduction de la solution.

DOSES. — 20 cc par jour, répartis en deux injections de 10 cc, l'une le matin, l'autre le soir, voici, semble-t-il, la dose optima. Les injections doivent être faites tous les jours. Généralement, l'amélioration se produit avant la dixième injection. Mais il ne serait peut-être pas inutile de poursuivre au-delà, si tout ne semble pas vouloir rentrer très tôt dans l'ordre.

L'HEURE DU TRAITEMENT. — Le traitement doit être commencé aussitôt que possible. En effet, la solution magnésiée, mis à part le rôle sédatif de l'ion Mg^{++}, n'agit que sur l'œdème cérébral, grâce à *ses propriétés hypotensives.* Elle n'a absolument aucune action sur les lésions cellulaires. Or si, comme l'a écrit GRUNER, au stade initial la rétrocession peut être complète, l'œdème n'étant que l'exagération d'un processus physiologique normal, il se forme plus tard des lésions irréparables : démyélinisation, gliose amiboïde, liquéfaction.

D'autre part, un emploi précoce de la thérapeutique magnésiée pourra avoir, en quelque sorte, un effet prophylactique. En effet : Guy TARDIEU a noté que, si une première injection de toxine créait l'apparition de signes encéphalitiques chez le chien, une deuxième injection était absolument sans aucun effet. Nous savons de plus qu'une rechute de fièvre typhoïde de durée normale ne se traduit généralemnt par aucun tuphos ou autre manifestation nerveuse. TARDIEU explique ces faits par un phénomène tissulaire quelconque qui se passerait dans le tissu nerveux. Donc, si nous traitons *tous les tuphos, même légers, ou tout autre premier signe d'atteinte encéphalitique,* de façon à enrayer l'évolution des manifestations nerveuses, nous pouvons espérer empêcher l'apparition éventuelle d'une encéphalite grave. Evidemment tous les tuphos ne sont pas suivis par de telles manifestations encéphalitiques ! Mais est-il utile de courir

cette chance, lorsque nous avons à notre service la thérapeutique magnésiée, absolument inoffensive et d'un maniement très facile ?

RESULTATS. — Dans le service de Clinique des maladies infectieuses, la thérapeutique magnésiée est utilisée depuis mai 1943. Au début, cette thérapeutique était employée avec une certaine réserve et seulement dans les cas les plus graves. Ceci explique d'une part les résultats peu flatteurs, à première vue, des années 1943 et 1944 et d'autre part que tous les cas d'encéphalites typhoïdiques ne soient pas traités, à cette époque par la solution magnésiée. Ces deux années, 1943 et 1944 peuvent être considérées comme des années de transition entre les autres traitements et le traitement magnésié. Nous allons donner, pour établir une comparaison, quelques statistiques portant sur les années 1941 et 1942 où la thérapeutique magnésiée n'était pas encore utilisée, puis sur les années de transition 1943, 1944, et enfin sur ces deux dernières années, 1945 et 1946, où le traitement a été appliqué sans réserve.

Nous avons cru utile de grouper les années deux par deux afin que les statistiques, portant sur des chiffres plus élevés, soient plus exactes et plus représentatives de la valeur du traitement.

Années 1941-1942

Typhoïdes : 80 ; Encéphalites : 9 ; Pourcentage : 11,11 %

Cas non traités..... 9
Cas traités..... 0
Guérisons 2
} Pourcentage de guérisons : 22,22 %

Années 1943-1944

Typhoïdes : 246 ; Encéphalites : 19 ; Pourcentage : 7,72 %

Cas traités..... 13
Guérisons 5
} Pourcentage de guérisons : 38,46 %

Cas non traités..... 6
Guérisons 2
} Pourcentage de guérisons : 33,33 %

Guérisons globales.... 7
} Pourcentage de guérisons : 36,84 %

Années 1945-1946

Typhoïdes : 110 ; Encéphalites : 11 ; Pourcentage : 10 %

Cas non traités..... 0
Cas traités..... 11 } Pourcentage de guérisons :
Guérisons ..... 7 } 63,63 %

La lecture de ces statistiques nous permet de constater :

a) — *En* 1943-1944, *le pourcentage de guérison des cas traités — cas les plus graves — est supérieur à celui des cas non traités.*

b) — *Pendant ces mêmes années, le pourcentage global de guérison est supérieur au pourcentage correspondant de* 1941-1942, *et à celui des cas non traités de* 1943-1944.

c) — *En* 1945-1946, *le pourcentage de guérison est environ trois fois plus élevé que celui des années* 1941-1942.

Et nous pensons que ces statistiques pourraient être sensiblement améliorées, si le traitement magnésié était chaque fois employé précocement, intensément, et régulièrement, comme nous l'avons indiqué précédemment.

CONCLUSIONS

1. La fièvre typhoïde est une toxiinfection ; l'atteinte du système nerveux central par les toxines détermine les manifestations nerveuses de la dothiénentérie, du tuphos (encéphalite à minima) aux encéphalites graves ; cette atteinte du système nerveux central est particulièrement marquée au niveau du diencéphale.

2. L'œdème cérébral est retrouvé dans chaque cas d'encéphalite typhoïdique.

3. Les injections intraveineuses de la solution aqueuse à 15 % de sulfate de magnésium ont donné de beaux résultats dans les œdèmes cérébraux post-traumatiques ou au cours de tumeurs cérébrales, ainsi que dans des cas d'œdème cérébral avec excitation (délirium tremens).

4. Au cours des encéphalites typhoïdiques, la thérapeutique magnésiée trouve une excellente indication et donne des résultats très satisfaisants.

5. La solution magnésiée utilisée agit à la fois par ses propriétés hypotensives et par ses propriétés sédatives.

6. Cette thérapeutique doit être précoce, régulière et prolongée.

7. Le traitement magnésié ne comporte aucune contre-indication et ne donne lieu, lors de son institution, à aucun incident ou accident.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes et, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. DUPERIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
DAMADE.

Vu, et permis d'imprimer,

BORDEAUX, le 21 juin 1947

Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Abrami, Mme Bertrand, Fontaine, Robert-Wallich et Fouquet. — Pseudo-tabès d'origine typhique. *Bull. et Mem. Soc. des hôp. de Paris*, n° 48, pp. 38-41, 25 janvier 1932.

Abril. — Tratamiento de la corea por el sulfato de magnesio.
Archiv. de méd. infant. 6, *avril-juin* 1937.

Achard et Demanche. — Paralysies typhiques.
Bulletin médic. XLVIII, Paris, 1934.
Troubles spasmo-cérébelleux consécutifs à une fièvre typhoïde.
Soc. de neurologie, 9 *nov.* 1906.

Audemard. — Du cérébrotyphus sans dothiénentérie.
Thèse Lyon, 1898.

Barie et Colombe. — Syndromes cérébello-spastiques d'une fièvre typhoïde.
Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris, 1907, p. 1087.

Baudoin et Schaeffer. — L'œdème du cerveau.
Paris. Méd. 23 décembre 1940, n° 51-52, p. 590.

Benezit. — Contribution à l'étude de l'encéphalite aiguë au cours de la fièvre typhoïde.
Thèse Paris 1941.

Bermann. — Intravenous injections of magnésium sulphate in puerperal éclampsy.
Semana med. 26 septembre 1929.

Bernheim. — De l'attitude cataleptique dans la fièvre typhoïde et dans certains états psychosiques.
Bulletin médical, janvier 1896.

BLECHMANN. — Réflexions à propos de trois cas d'encéphalite de rougeole traités par l'abcès de fixation.
Echo médical du Nord, 26 avril 1936.

BOUCHUT, FROMENT et GUICHARD. — Encéphalite typhique à forme hypertonique. Séquelles du type parkinsonien.
Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris, n° 16, pp. 652-658, 12 mai 1933.

BREILLAT. — La P.L. dans les formes méningées de la fièvre typhoïde chez l'enfant. Sa valeur thérapeutique.
Thèse Bordeaux 1909.

BRYANT, LEHMANN et KNOEFFEL. — Action du magnésium sur le système nerveux central et son antagonisme par le calcium.
Bull. des Sciences pharmacol., n°s 7 et 8, juillet-août 1940, p. 221.

CEROUVILLE. — Fièvre typhoïde ; encéphalite aiguë ; guérison.
Bull. de la Soc. méd. Suisse romande, IX, 1875.

CHALIER et FROMENT. — L'encéphalite typhique.
Le journal de méd. de Lyon, pp. 329-340. 1930.

CHALIER et MARTIN. — La forme catatonique de l'encéphalite typhique.
Ibid, n° 15, 5 janvier 1930.

CHARTIER. — Encéphalites aiguës non suppurées.
Thèse Paris 1906.

CHAVANY, BORDET et RAIMBAULT. — La forme psycho-hypertonique de l'encéphalite typhoïdique ; sa clinique et sa pathogénie ; discussion du rôle des sulfamides.
Presse médicale, 12, pp. 147-148, 27 mars 1943.

CHEDEVERGNE. — De la fièvre typhoïde et de ses manifestations inflammatoires et hémorragiques.
Thèse Paris, 1864.

CHRISTITCH. — Magnesium sulphate in eclamptic and pre-eclamptic conditions ; 10 cases.
Bull. Soc Gynec. et d'Obst., 27 avril 1938.

COMBY. — Traité des maladies de l'enfance.
7e *édition*, 1928.
L'encéphalite aiguë chez l'enfant.
Bulletin médical, 17 janvier 1906.
L'encéphalite aiguë chez les enfants.
Arch. de méd. des enfants, n° 10, pp. 577-611. octobre 1907.

COMBY M. — Syndrome encéphalitique au cours des maladies de l'enfance.
Thèse Paris, 1935.

CONTREPAS. — Le traitement de la chorée de Sydenham par les injections intra-musculaires de sulfate de magnésium.
Presse méd., n° 12, 8 février 1936.

CORNIL, ROGER, POURSINES et GASTAUT. — Etude anatomopathologique de l'encéphalite végétative typhoïdique.
La semaine des hôpit. de Paris, n° 16, 28 avril 1946.

CRINIS (de). — Diagnostic et traitement de l'œdème cérébral.
Wiennner Klin. Wochens. Vienne. An. 53. n° 32. 9 août 1940.

CUSHING. — Some experimental and clinical observations concerning states of increased intra cranial tension.
The american journal of med. sciences, CXXIV, pp. 375-400, sept. 1902.

DAMADE et LAVIGNOLLE. — Encéphalite typhique et diencéphale
Gazette des hôpitaux, n° 3. 1er février 1946.

DAMADE, LEGER, BENTEJAT et DUTOU. — Syndrome psychopolynévritique de Korsakoff au décours d'une fièvre typhoïde grave.
Journ. de méd. de Bordeaux, 40-41, pp. 290-291. 1-8 octobre 1938.

DECOURT. — Contribution à l'étude des ataxies aiguës.
Thèse Paris 1927.

DELAHET et MERCANDIER. — Etat méningé éberthien primitif à forme léthargique. Autosérothérapie in-

trarachidienne. Guérison.
Bull. et Mém. de la Soc. des hôp. de Paris, n° 44, pp. 1460-1461, 10 juillet 1931.

DELMAS-MARSALET, LAFON et FAURE. — Traitement du délirium tremens par le sulfate de magnésie intraveineux.
Journ. de méd. Bordeaux, 5, 15 mars 1942.

DELTOUR. — Contribution à l'étude de l'encéphalite typhique à forme catatonique.
Thèse Lyon, 1939.

DEREUX. — Encéphalite zonateuse ; guérison par les sulfamides. L'intérêt de la sulfamidothérapie en neurologie.
Presse Méd., 26 septembre 1942.

DONKIN. — Enteritic fever right hemiplegia with aplasia.
The Lancet, n° 3, 1892, p. 912.

DOWMANN. — Management of head injuries with real or potential brain damage.
The journal of the amer. med. association, 79, pp. 2212-2214, 1922.

DUFFOURT et FROMENT. — Les complications et les séquelles nerveuses de la fièvre typhoïde dans l'épidémie lyonnaise de 1928.
Lyon méd. n° 18, pp. 521-528, 6 mai 1934 ; n° 19, pp. 553-560, 13 mai 1934.

DUFOUR. — Catalepto-hypertonie au cours de la fièvre typhoïde.
Revue neurol., 1900, p. 905.

FERNET et LETULLE. — Les manifestations cérébrospinales de la typhoïde.
Archiv. gén. de méd. de Paris, 1872, p. 270.

FOLEY. — Clinical uses of salt solution in conditions of increased intracranial tension.
Surgery, Gynecology and Obstetrics, 33, pp. 126-136, 1921.

FOLEY et PUTNAM. — The effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid pressure and brain volume.
American journal of Physiology, LIII, pp. 464-476, 1920.

Gennes (de), Hanaut et de Vericourt. — Syndrome de Parkinson aigu typhique.
Bull. et Mém. de la Soc. des hôp. de Paris, pp. 22-26, 10 janvier 1936.

Giraud et Poinsot. — Encéphalites aiguës consécutives aux fièvres éruptives.
Soc. de Méd. de Marseille, 19 décembre 1933 ; 10 janvier 1934.

Goodall. — Toxemia of pregnancy.
Surgery, Gynecology and Obstetrics, 63, octobre 1936.

Grailly (de). — Sulfamidothérapie et encéphalite post-vaccinale.
Presse médicale, 10 juin 1942.

Greenfield. — L'histologie de l'œdème cérébral associé aux tumeurs intracraniennes (avec indications particulières concernant les modifications dans les fibres nerveuses du centre ovale).
Brain, v, 62, n° 2, juin 1939 in : *Revue Neurolog.* n°s 1 et 2, janvier-février 1944.

Grissac (de) et Rabinovitcz. — Un cas de chorée grave traité par le chlorure de magnésium.
Journal de Méd. et Chir., cvi, 25 octobre 1937.

Gruner. — Exposé des travaux du fonds Charcot : œdème cérébral et transsudats séreux ; les processus d'inhibition cérébrale.
Soc. de Neurol. in Presse méd. n° 27, p. 375, 7 juillet 1945.

Gueguen. — Contribution à l'étude des formes encéphalitiques dans la fièvre typhoïde.
Thèse Lille, 1930.

Guillain et Tiffeneau. — Guérison rapide d'une encéphalite choréique grave par le 1162 F.
Acad. Méd., 27 mai 1941.

Haden. — Therapeutic application of the alteration of brain volume by the intravenous injection of glucose.
The journal of the amer. med. assoc., 73, pp. 983-984, 1919.

Hillemand, Laurent, Mezard et Stehelin. — Un cas d'encéphalite accompagné de paraplégie au décours d'une fièvre ostréaire chez une vaccinée.
Revue Neurolog., n° 1, pp. 794-801, juin 1931.

Hubert et Girard. — La médication sulfamidée dans deux cas de méningite puriforme aseptique dont l'un avec œdème cérébral aigu.
Oto-rhino-laryng. intern., 23. 13-17 janvier 1939.

Imredy. — Typhoïd fever complicated with hemiplegia.
Orvosi, n° 34, 1890, p. 413.

Janbon et Chaptal. — Aspects cliniques de l'encéphalite typhique.
Presse méd. n° 20, 22 mai 1943.

Janbon, Chaptal, Cazal et Andreani. — Encéphalite typhoïdique extrapyramidale. Etude clinique et histopathologique.
Presse méd., n° 44, novembre 1943, p. 653.

Kahlbaum. — Die katatonie oder das spannungsinrrescin.
Berlin, 1874.

Konorski et Lubinska. — Sur le caractère apparent des troubles de l'excitabilité nerveuse pendant la curarisation partielle par l'ion magnésien.
Archiv. intern. de Physiol., 44, février 1937.

Ladet. — Syndrome malin des maladies infectieuses.
Thèse Paris, 1937.

Lancien. — Contribution à l'étude de l'atteinte de l'encéphale au cours de la fièvre typhoïde.
Thèse Paris, 1943.

Landouzy. — Des paralysies dans les maladies aiguës.
Thèse d'agrégation, 1880.

Langeron. — Sur les formes encéphalitiques des fièvres typhiques.
Lyon médical, p. 477, 1930.

Langeron et Chapuis. — Paratyphoïde B terminée par une complication mortelle avant présenté les allures cliniques de l'encéphalite épidémique.
Lyon médical, 1924.

Latron. — Des états cataleptiques dans les infections et les intoxications.
Paris, 1901.

LAVIGNOLLE. — Essai sur l'atteinte du diencéphale au cours des encéphalites typhiques.
Thèse Bordeaux, 1944.

LEMAIRE et PATEL. — Les modifications de la tension du liquide céphalorachidien et leur traitement.
Paris méd., 5 décembre 1931, pp. 476-481.

LERICHE. — Action des solutions hypertoniques en ingestion ou en injection dans le traitement de l'hypertension cranienne par tumeur.
Lyon médical, pp. 346-349, 1922.

LHERMITTE. — Le traitement des encéphalites aiguës.
Gazette des hôpitaux, n° 107, pp. 581-583, 21 avril 1934.

LOEPER, LEMAIRE et SOULIE. — Un cas de typhoïde grave compliquée d'encéphalite à forme excitomotrice et guérie par l'immunotransfusion.
Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris, 25, pp. 1460-1461, 10 juillet 1931.

LORONDO et CATACOUZINOS. — Sur un cas d'encéphalite typhique à forme pyramido-extrapyramidale.
Ann. méd. n° 2, juillet 1939.

LOUIS. — Recherches anatomopathologiques et thérapeutiques sur la fièvre typhoïde. — 1829.

LOVELL. — Cerebral œdema in certain mental discorders.
The british med. journ., p. 656, 2 octobre 1937.

MARIE et FOIX. — Syndrome cérébellospastique post-typhique.
Soc. neurol., 12 février 1914.

MAY et KAPLAN. — L'hypertonie et les formes encéphalitiques dans la fièvre typhoïde.
Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris, n° 53, pp. 1228-1234, 25 octobre 1929.

MEGNIN. — Traitement de l'œdème cérébral post-traumatique par la solution de sulfate de magnésie à 15 %.
Journal de chirurgie, n° 40, pp. 193-213, août 1932.

MINNE. — L'œdème cérébral. Etude physiopathogique.
Echo médical du Nord, n° 2, février 1943.

NEWBOLT. — Enteric form left hemiplegia.
The Lancet, II, 1892.

PAGNIEZ. — Quelques points de physiologie du liquide céphalo-rachidien.
Presse méd. L, pp. 545-546, 24 juin 1922.

PAILLAS. — L'œdème cérébral.
Marseille médical, n° 4, 15 mars 1942.

PAULIN. — Paralysies consécutives à la fièvre typhoïde.
Thèse Paris, 1879.

PEET. — Réduction of increased intracranial pressure by intravenous administration of glucose and hypertonic Ringer's solution.
The journal of the amer. med. assoc., 84, pp. 1994-1996, 1925.

PERNIER. — Chorée et fièvre typhoïde.
Thèse Lyon, 1904.

PETGES. — Epilepsie consécutive à une fièvre typhoïde.
Gazette hebdom. des scienc. méd. de Bordeaux, 27 mars 1910.

PIALOUX. — A propos d'un cas d'encéphalite observé au cours d'une fièvre typhoïde.
Thèse Paris, 1940.
juin 1933.

POROT. — Sur un cas de délire aigu scarlatineux. Quelques considérations sur les encéphalites post-infectieuses.
Soc. médicopsych. in Annales médicopsych., 1er juin 1933.

POURSINES et GASTAUT. — Données anatomocliniques sur les déterminations encéphalitiques de l'infection typhoïdique.
Presse méd., n° 44, p. 599, novembre 1945.

RACHID. — Essai de traitement biologique des atteintes de l'encéphale au cours des maladies infectieuses.
Arch. de méd. des enfants, XXXVII, 9 septembre 1934.

Reilly, Rivalier, Compagnon, Laplane et du Buit. — Sur la pathogénie de la dothiénentérie.

Annales de méd., 37, pp. 182-204 ; 241-268 ; 321-358, 1935.

Riberolles. — Fièvre typhoïde cérébrale.
Thèse Paris, 1884.

Riebeling. — Le problème de l'œdème cérébral.
Deutsche med. Wochens, LIII, 17 sept. 1937, p. 1440, in : *Presse méd.*, 2 nov. 1938 (revue des journaux).

Rions. — Contribution à l'étude des encéphalites aiguës de l'enfant.
Thèse Paris, 1933.

Riser et Sorel. — Le traitement de l'hypertension crânienne par les solutions hypertoniques.
Paris méd., 1er décembre 1928, pp. 473-480.

Roberson. — Cerebral edema in chronic alcoholism (alcoholic wet brain).
South med. and surg., 94, septembre 1932.

Roger, Albert-Cremieux, Alliez. — Syndrome catatonique post-typhique curable.
Ann. médicopsch. n° 94, pp. 810-816, 25 mai 1936.

Roger, Albert-Cremieux, Jayle et Farnalier. — Migraines ophtalmiques accompagnées de déviation conjuguée de la tête et des yeux, après encéphalite typhique.
Soc. d'otoneuroopht., 1er janvier 1937.

Roger et Gastaut. — L'encéphalite végétative dans la fièvre typhoïde.
Presse méd., 29 décembre 1945.

Rostan. — Observation d'une fièvre typhoïde compliquée d'une méningoencéphalite.
Gazette des hôp. de Paris, p. 380, 1839.

Scaglione. — La cura dell eclampsia col metodo di Stroganoff.
Atti Soc. Ital. di ostet. et ginec., 35, juillet-août 1939.

Schiff et Courtois. — Encéphalite typhique. Notes cliniques et anatomiques.
Bull. de la Soc. clin. de méd. ment., nos 5 et 6, juin-juillet 1930.

Sciaroni et Sharp. — Cerebral edema ; injection of air into spinal canal as therapeutic measure.
California E West Med., 50, mars 1939.

Simon. — Il magnesio ha maggiore affinita' per il sistema nervoso centrale che per le guinzioni neuromuscolari motrici.
Archives internat. de Pharmacod. et de Thérapie, 38, pp. 261-270, 1930.

Stehelin. — Contribution à l'étude des manifestations encéphalitiques au cours de la fièvre typhoïde.
Thèse Paris, 1931.

Tardieu. — Le coma. Etude clinique. Recherches anatomiques et expérimentales.
Doin, 1942.
Le typhos. Etude physiopathologique de l'atteinte du diencéphale au cours de la fièvre typhoïde.
Presse méd., 21-24 janvier 1942.

Temple-Fay. — The administration of hypertonic salt solutions for the relief of intracraniel pressure.
The journal of the amer. med. assoc., 80, pp. 1445-1448, 1920.
Comparative value of magnesium sulphate and sodium chlorid for relief of intracranial tension.
Ibid., 82, pp. 766-769, 1924.

Tinel. — La régulation de la tension céphalorachidienne et les syndromes d'hypertension intracranienne.
La médecine, février 1930.

Toulouze, Courtois et Rouzenovitch. — Syndrome de démence précoce consécutif à une fièvre typhoïde avec phénomènes délirants.
Soc. méd. psych., 12 février 1930.

Toulouze, Marchand et Courtois. — Encéphalites psychosiques secondaires.
Presse méd., 12 avril 1930.

VERGER. — Les hémiplégies encéphalitiques.
Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux, pp. 710-712, 1926.

VILLEY et BUVAT. — Arrêt de crises migraineuses par les injections intraveineuses de sérum salé hypertonique.
Paris méd., 27 février 1937.
Note sur un essai de traitement de l'épilepsie par les solutions hypertoniques.
Ibid, 4 août 1934.

VINCENT (Cl.) et de MARTEL. — Diagnostic et traitement des syndromes d'hypertension intracranienne.
Le progrès médical, n° 22, pp. 835-846, 30 mai 1925.

VINCENT. — Expérimentation toxique typhique.
Soc. de biol., 24 octobre 1932.
Les toxines secrétées par le bacille de la fièvre typhoïde.
Communication à l'Acad. des Sc., 1943.

WEED et Mc KIBBEN. — Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intra venous injection of solutions of various concentrations.
Amer. journ. of Physiology., ILVIII, pp. 512-530, 1919.
Experimental alteration of brain bulk.
Ibid° ILVIII, pp. 530-558. 1919.

WEED et HUGSON. — Systemic effects of the intravenous injections of solutions of various concentrations with especial reference to the cerebral fluid.
Ibid°, LVIII, pp. 53-84, 1921.
The cerebral spinal fluid in relation to the bony encasement of the central nervous system as a rigid contain.
Ibid°, LVIII, pp. 85-100, 1921.
Intracranial venous pressure and cerebrospinal fluid pressure as affected by the intravenous injection of solutions of various concentrations.
Ibid°, LVIII, pp. 101-130, 1921.

WESTON et HOWARD. — Magnesium sulphate as a sedative.
Amer. journ. of. med. sciences, CLXV, pp. 431-433, 1923.

Willemin-Clog. — L'injection intraveineuse des solutions hypertoniques dans le traitement des formes convulsives de l'encéphalite du nourrisson. *Bull. de soc. de péd. de Paris*, 34, 19 mai 1936.

Wolf. — Effective use of small non deshydrating doses of epsom salt in epilepsy : study of 169 cases. *J. neurol. et psychopath*, 16, janvier 1936.

Young. — Treatment of brain edema. *Nebraska M.g.* 21, décembre 1936.